

THESIS

MUNICH

1967

Untersuchungen über Durchblutungssteigerung in der Wade durch intra-arterielle Infusionen von ATP, ADP, AMP, Adenosin und Inosin ohne und mit Praemedikation durch 2, 6-Bis(diaethanolamino)-4, 8-dipiperidino-pyrimido (5, 4-d)-pyrimidin (Persantin) bei obliterierender Angiopathie

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Werner *L* K l e i n e



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153305_0153

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. Walter SEITZ

Untersuchungen über Durchblutungssteigerung in der Wade durch intra-arterielle Infusionen von ATP, ADP, AMP, Adenosin und Inosin ohne und mit Praemedikation durch 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d)-pyrimidin (Persantin) bei obliterierender Angiopathie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Werner K l e i n e
aus Mülheim (Ruhr)

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. HESS
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan:	Prof. Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juni 1967

Nachdem unter den Begriff "Obliterierende Angiopathien" Gefäßerkrankungen mit Lumeneinengungen bis Lumenverlegungen eingeordnet wurden, die man lange Zeit entweder in die entzündliche Verlaufsform der Thrombangitis und der Endangitis obliterans (Winiwarter-Buerger) oder in die mehr degenerative Form der Arteriosklerose und Atheromatose unterschied, werden heute von vielen Autoren stenosierende und obliterierende Gefäßprozesse als nosologisch zusammengehörig und als Teil einer den ganzen Organismus betreffenden Systemerkrankung betrachtet. Thrombangitis und Arteriosklerose sind nach dieser Auffassung nur verschiedene Gangarten der obliterierenden Arteriopathie, die in Form von entzündlichen, sklerotischen bzw. athérosklerotischen und thrombotischen Gefäßveränderungen beobachtet werden können (1).

Vom Arteriogramm eines Patienten mit obliterierender Angiopathie wäre anzunehmen, daß sein Ruheblutstromvolumen gegenüber dem eines Gefäßgesunden erheblich verkleinert sei. Tatsächlich aber sind 75% der Patienten mit Gefäßobliterationen in der Ruhe voll kompensiert. Ihr Blutstromvolumen liegt wie bei Gesunden bei 3 - 4 ml pro 100 ml Gewebe in der Minute. Die Durchblutungsstörung ist erst feststellbar bei einsetzender Arbeit, bei der der Gefäßgesunde den erhöhten O_2 -Bedarf voll durch eine Steigerung des Bluteinstromes decken kann, der Gefäßgeschädigte aber nur noch in einem beschränkten Maße eine Steigerung seines Blutstromvolumens zustande bringt. Diese Tatsache ist folgendermaßen zu erklären: Der Verschuß einer Arterie wird durch Ausbildung von Kollateralen kompensiert. Der Ausfall einer großlumigen Arterie ist aber auch durch einen optimalen Kollateralkreislauf nur zu einem Teil zu kompensieren, da nach dem Poiseuille'schen Strömungsgesetz der Radius in der vierten Potenz in das Stromvolumen eingeht:

$$V = \frac{\pi \times r^4}{8\eta \times l}$$

Es müßten also, um den Ausfall einer großlumigen Arterie zu ersetzen, 16 Kollateralen des halben Radius des ursprünglichen Gefäßes zur vollen Kompensation wirksam werden, was in Praxi nicht der Fall ist (2). Der erhöhte Widerstand im Obliterationsbereich kann aber schließlich doch kompensiert werden durch eine Verminderung des Blutströmungswiderstandes peripher des Verschlusses und damit durch Erhöhung des Druckgradienten zur Peripherie hin. Beim Kranken müssen deshalb, wenn

sein Ruheblutstromvolumen gleich groß ist wie bei einem Gesunden, die funktionellen Widerstände peripher des Verschlusses schon in Ruhe geringer sein als in vergleichswisen Gefäßabschnitten eines Gesunden. Auf diese Weise wird zwar das notwendige Ruheblutstromvolumen erreicht, bei einsetzender Arbeit und damit erhöhtem Blutbedarf stehen aber nurmehr ein Teil der reduzierfähigen Widerstände zur Erreichung einer Hyperaemie zur Verfügung. Die Folge ist, daß ein Patient mit arteriellen Obliterationen sein Ruheblutstromvolumen nur noch in begrenztem Ausmaße steigern kann, je nach Güte des Kollateralkreislaufes. Die Kollateralgefäße, die ursprünglich englumige und gar nicht in dieser Form durchströmte Verbindungen der Äste der betroffenen Arterie untereinander waren, weiten sich nicht nur funktionell, sondern auch strukturell durch die Erhöhung des Blutstromvolumens, das nach Eintritt der Obliteration durch sie fließt.

Diese Weitung unter erhöhtem Blutstrom ist offenbar ein Allgemeinprinzip des Organismus. Eben dieses Prinzip macht sich die symptomatische Therapie zunutze, deren Ziel es ist, möglichst lange, möglichst viel Blut durch die Kollateralen fließen zu lassen (3).

Da eine kausale Therapie der obliterierenden Angiopathien bis heute unbekannt ist, sind wir bisher auf eine symptomatische Behandlung angewiesen. Die Hoffnungen, eine Steigerung der Durchblutung im Versorgungsgebiet der obliterierten Arterien durch Allgemeinmedikation eines Vasodilatators zu erreichen, haben sich nicht erfüllt. Ausgedehnte Untersuchungen zeigten, daß es nur in etwa 25% der Fälle zu einer Steigerung, in 50% der Fälle zu keiner Veränderung und in 25% der Fälle sogar zu einer Verminderung der Durchblutung der obliterierten Arterie kommt.

Bei genügender Berücksichtigung der kreislaufphysiologischen Verhältnisse wird nämlich klar, daß Vasodilatoren, die die Strömungswiderstände in allen Gefäßgebieten herabsetzen, wohl zu einer Steigerung der Durchblutung in gesunden Gefäßgebieten führen, bei gleichzeitigem Absinken des zentralen arteriellen Druckes jedoch trotz Vasodilatation auch im kranken Gefäßbereich es dort zu einer Verminderung des Blutstromes kommen lassen können. Somit bezahlen die schon vorher durch Obliterationen mangelndurchbluteten Organe die an sich sinnlose Mehrdurchblutung gesunder Gebiete durch weitere verminderte Blutzufuhr (Borrowing-Lending-Phaenomen) (4).

Nachdem sich somit Vasodilatoren in allgemeiner Anwendung für eine Therapie als fragwürdig erwiesen hatten, suchte man durch gezielte intraarterielle Einbringung von gefäßerweiternden Mitteln eine lokale Steigerung der Durchblutung zu erreichen. Voraussetzung dabei ist, daß ein solcher Dilator so rasch abgebaut wird, daß mit dem venösen Rückfluß in den allgemeinen Kreislauf keine nennenswerten gefäßerweiternden Effekte dort mehr auftreten, um die geschilderten Nachteile der Allgemeinmedikation eines Vasodilators zu vermeiden.

Das Borrowing-Lending-Prinzip kann allerdings auch bei intraarterieller Applikation wirksam werden und den blutstromsteigernden Effekt teilweise oder ganz zunichte machen. Wenn nämlich durch Vasodilatation in Geweben nahe des Kollateralkreislaufes in diesen der Blutdruck absinkt, kommt es auch bei Reduzierung der Widerstände in peripheren Segmenten zu einer Verminderung des Druckgradienten und damit zu den erwähnten negativen Effekten.

Als am besten geeignet für derartige intraarterielle Injektionen und Infusionen haben sich schließlich Adenylsäureverbindungen und hier besonders Adenosintriphosphat erwiesen.

Ähnlich wie Adenosintriphosphat (ATP) wirken, wenngleich in schwächerem Maße, Adenosindiphosphat (ADP), Adenosinmonophosphat (AMP) und Adenosin (ADN). Setzt man die ATP-Dosis gleich "1", so ergibt sich für die übrigen Verbindungen folgende Skala des Dosiswirkungsverhältnisses in Bezug auf ATP (5):

ATP 1,000

ADP 1,689

AMP 5,662

ADN 7,856

In welcher Weise der Adenylsäure-Wirkungsmechanismus abläuft, ist bis heute noch nicht bekannt. Die naheliegende Vermutung, das eingebrachte ATP fülle den bei Anoxaemie verminderten Bestand der Muskelzelle an ATP wieder auf und schaffe somit günstigere Stoffwechselverhältnisse, erscheint jedenfalls zweifelhaft, da die zugeführte ATP-Menge in keiner Weise der vom Muskel umgesetzten Menge entspricht. Auch der Phosphorylierungszustand ist nicht streng korreliert mit der Aktivität der einzelnen Adenylsäureverbindungen (7, 8).

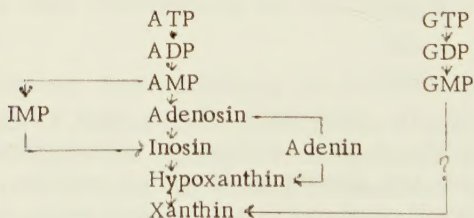
Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu prüfen, ob das Dosiswirkungsverhältnis der Adenylsäureverbindungen bei intraarterieller Applikation durch Kombination mit Persantingabe von 4 ml intravenös zu verändern ist. Diese Untersuchungen wurden durch die Erkenntnis angeregt, daß Persantin über den Adenylsäurestoffwechsel in der Herzmuskelzelle vasodilatatorisch wirkt.

Persantin zeichnet sich durch eine weitgehend isoliert in den biochemischen Mechanismus der Coronardilatation eingreifende Wirkung aus und erzeugt eine anhaltende und intensive Durchblutungssteigerung mit Erhöhung des vernösen Sauerstoffdruckes und bewirkt so schließlich die Ausbildung eines Kollateralkreislaufes.

Diese Persantinwirkung wird als eine im wesentlichen auf das Myocard beschränkte Adenosinwirkung gedeutet (9, 10).

Die in Versuchen von Gerlach und Deuticke in ischaemischen Rattenherzen vorgefundene Nukleotide waren: ATP, ADP, AMP, IMP, GTP, GDP, GMP und deren Abbauprodukte Adenosin, Inosin, Hypoxanthin und Xanthin. Beim Abbau kommt es nun zu Konzentrationsverschiebungen von Nukleosid-Tri-, Di-, und Monophosphaten und zu einem kontinuierlichen Absinken der Purinnukleotid-Summe zugunsten steigender Werte von Inosin, Hypoxanthin und Xanthin. Von den Abbauprodukten reichern sich Adenosin und Adenin nur vorübergehend an.

Die Adenin-Nukleotide werden dabei hauptsächlich im Herzen über Adenosin abgebaut, während der Weg über IMP in der Niere und im Skelettmuskel beschritten wird.



Durch eine Vorbehandlung mit Persantin lassen sich nun zwei Wirkungen beobachten:

1. kommt es innerhalb der Nukleotidfraktion von ATP, ADP, AMP und Inosin, deren Gesamtsumme aber gleich bleibt, zu Konzentrationsverschiebungen, und zwar zu Erhöhungen von ATP und ADP und entsprechender Verminderung von AMP, die man als Ausdruck einer durch Persantin verbesserten Energiebilanz ansieht.

2. zeigt sich eine signifikant vermehrte Anreicherung von Adenosin (40%) und eine entsprechend verminderte Bildung der Adenosinabbau-produkte Inosin, Hypoxanthin und Xanthin (11, 12).

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse kann angenommen werden, daß Persantin im Sinne einer Hemmung des Abbaus von ATP, ADP und Adenosin wirkt. Es kommt dadurch zu einem Adenosinanstau und von hier aus zu einer Coronardilatation.

Die Nierendurchblutung wird durch Persantin nicht beeinflußt. Nach der Literatur und eigenen Untersuchungen hat Persantin alleine auch keine meßbare durchblutungssteigernde Wirkung am Sklettmuskel.

Zu prüfen bleibt aber, ob Persantin den gefäßerweiternden Effekt intra-arteriell zugefügter Adeninverbindungen beeinflussen kann.

UNTERSUCHUNGSMETHODE

Mit Hilfe der Venenstauungsplethysmographie wurden laufende quantitative Messungen des Blutstromvolumens in der Wade distal eines arteriellen Verschlusses durchgeführt.

Das Prinzip der Venenstauungsplethysmographie beruht darauf, durch Messungen der Volumenzunahme eines Organs oder Gliedabschnittes während kurzdauernder Blockade des venösen Blutabstroms quantitative Aussagen über den Bluteinstrom zu machen. Aus der Volumenzunahme in der Zeiteinheit errechnet sich der Bluteinstrom, der sich in ml/100 ml Gewebe/min angeben läßt.

Der Plethysmograph besteht aus einem Plexiglasrohr, das in seiner Mitte konisch erweitert ist und in dem eine röhrenförmige Gummimanschette liegt, deren Enden auf beiden Seiten auf den Rand des Plexiglasrohres umgeschlagen sind. Es entsteht so zwischen Plexiglasrohr und Gummimembran ein Raum, der durch eine Bohrung von unten her mit Wasser gefüllt werden kann. Im oberen Scheitel des Plexiglasrohres ist ein 20 cm langes Steigrohr mit einem Durchmesser von 1,5 cm eingelassen. Der auf die Durchblutung zu untersuchende Gliedabschnitt wird in die Gummimanschette eingelegt. Da das Volumen des gesamten Systems bekannt ist, läßt sich aus der Menge des zur Füllung benötigten Wassers das Volumen des inliegenden Gliedabschnittes errechnen.

Jede Volumenänderung des Gliedes ist an den Veränderungen des Flüssigkeitsspiegels im Steigrohr nach vorheriger Eichung zu messen. Diese Eichung erfolgt derart, daß mit einer feinen Nadel aus einer Recordspritze 10 ml Wasser in den Zuführungsschlauch injiziert werden, wobei die Flüssigkeitsspiegelveränderung im Steigrohr einer Volumenzunahme von 10 ml entspricht.

Distal und proximal des Plethysmographenrohres wird am Unterschenkel jeweils eine Blutdruckmanschette angebracht. Mit der distalen übersystolisch aufgeblasenen Manschette wird der peripher vom Plethysmographen liegende Gefäßabschnitt von der Durchblutung ausgeschaltet. Die proximale Manschette kann auf einen konstanten Druck von 60 mm Hg aufgeblasen werden, wodurch der arterielle Zufluß garantiert, der venöse Abfluß gestoppt wird.

Mit jedem Pulsschlag steigt der Flüssigkeitsspiegel im Steigrohr stoßweise an. Dieser Anstieg wird mit Hilfe eines Kymographen registriert, wobei ein Diagramm entsteht, das die Volumenzunahme (Ordinate) in der Zeit (Abszisse) aufzeigt.

Diese Volumenzunahme ist allein durch die in dieser Zeit eingeströmte Blutmenge herbeigeführt worden. Sie wird umgerechnet auf ml/100 ml Gewebe/min und beträgt im Mittel in Ruhe bei Gefäßgesunden 4 ml.

Die zu prüfenden Substanzen wurden in die Arteria femoralis mit Hilfe eines Synchronmotors infundiert, durch den der Kolben einer 50-ml-Spritze gleichmäßig in verschiedenen Geschwindigkeiten vorgeschoben wird. Es wurden für alle 5 Medikamente 5 verschiedene Einlaufgeschwindigkeiten gewählt und die Lösungen der einzelnen Pharmaka so eingestellt, daß für die zu prüfenden Substanzen im einzelnen folgende Dosierungen in mg/min untersucht werden konnten:

ATP	0,25	0,5	0,6	1,0	1,2
ADP	0,25	0,5	0,6	1,0	1,2
AMP	0,5	1,0	1,2	2,0	2,4
Adenosin	0,5	1,0	1,2	2,0	2,4
Inosin	0,5	1,0	1,2	2,0	2,4

Jeweils beim Übergang zu der nächst höheren Dosierung wurde 2,5 min pausiert. Zwischen den Versuchen ohne und mit Praemedikation durch Persantin wurde eine Pause von 10 min eingelegt, zu deren Beginn 4 ml Persantin intravenös appliziert wurden.

MESSERGEBNISSE, BESCHREIBENDE STATISTIK

Die Mittelwerte aus diesen Messungen wurden in den Tabellen 1a bis 5a zusammengestellt, ebenso ist in diesen Tabellen das Gesamtmittel aus den Messungen an allen Patienten für die betreffende Prüfungsanordnung angegeben. In früheren Untersuchungen hatte sich gezeigt, daß die relative Veränderung des Blutstromvolumens gegenüber dem Ausgangswert ein weniger variables Merkmal ist als die absolute Veränderung. Entsprechend wurde allerdings die relative Veränderung nicht direkt bestimmt, sondern hierzu der Umweg über die Logarithmierung der beobachteten Daten gewählt.

Dies bringt den Vorteil, daß durch die Logarithmierung der Daten die unterschiedlichen Ausgangswerte lediglich als additive Konstanten eingehen und somit auch für die statistische Auswertung die üblichen additiven Modelle herangezogen werden können.

Nach Logarithmierung der Daten und Bildung der entsprechenden Mittelwerte bzw. Abweichungen von dem zugehörigen Ruhewert des Blutstromvolumens ergeben sich durch Delogarithmierung die relativen Veränderungen des Blutstromvolumens unter den jeweiligen Prüfungsbedingungen. Diese relativen Veränderungen sind in den Tabellen 1b bis 5 b zusammengestellt, einschließlich der Gesamtmittelwerte, die sich aus ihnen ergeben.

Das Verhalten der Mittelwerte in jeder Prüfungsanordnung wurde graphisch in den Abbildungen 1a bis 5a in Gestalt der prozentualen Veränderung gegenüber Ruhewert des Blutstromvolumens dargestellt. In den Abbildungen 1b bis 5b wurden die gleichen Kurven unter Verwendung eines logarithmischen Maßstabes für das Blutstromvolumen bzw. dessen Abweichung gegenüber dem Ruhewert dargestellt.

Die Tabellen bzw. Abbildungen sind jeweils hinter der Auswertung jedes einzelnen Medikamentes zusammengestellt.

Adenosintriphosphorsäure (A TP)

Bei allen Versuchspersonen war unter der intraarteriellen Infusion von A TP eine Steigerung des Blutstromvolumens festzustellen, die jedoch bei unterschiedlich hohen Dosen begann.

Zwei von zehn Versuchspersonen reagierten bei der niedrigen Dosis von 0,25 mg/min mit einer geringen Verminderung des Bluteinstromes, die bei Erhöhung der Dosis einer deutlichen Steigerung wich.

Bei Versuchsperson 1 ist bemerkenswert, daß der höchste Steigerungswert von 203% durch 0,6 mg/min A TP erzielt wurde, während eine weitere Steigerung der Dosis wieder zu einer Verminderung des Blutstromvolumens führte, die allerdings den Ruhewert nicht erreichte.

Die Praemedikation von 4 ml Persantin intravenös führte dazu, daß bei 8 von 10 Versuchspersonen bereits die niedrigste Dosis von 0,25 mg/min A TP zu einer Tendenz zur Durchblutungserhöhung führte.

Im Durchschnitt hat im Vergleich zu den Vormessungen ohne Persantin bei den A TP-Dosen von 0,25 bis 0,5 mg/min Persantin den Effekt der Blutstromvolumensteigerung erhöht, während bei den A TP-Dosen von 0,6 bis 1,2 mg/min in Kombination mit Persantin die Blutstromsteigerungen geringer waren als bei den Voruntersuchungen mit A TP allein.

Aus der Reihe fällt das Ergebnis bei der Versuchsperson 6, bei der es unter einer kleinen A TP-Dosis zu einer Verminderung des Blutstromvolumens gegenüber dem Ausgangswert kam. Die Dosiserhöhung von A TP bewirkte dann eine deutliche Blutstromvolumensteigerung, und die Kombination mit Persantin führte bei allen A TP-Dosen zu einer Verminderung des Ruhewertes auf 58 %.

Ausgangswert	ATP allein										$\bar{x}$
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
0'25 mg/min	2'9	4'0	4'1	4'3	5'5	3'6	17'4	3'3	3'9	3'4	5'3
0'50 mg/min	3'7	2'7	4'1	4'0	5'0	2'1	17'1	6'7	4'0	4'0	5'3
0'60 mg/min	5'6	4'0	4'5	4'0	6'0	3'5	17'2	7'7	4'4	4'0	6'1
1'00 mg/min	5'9	4'2	5'4	4'1	5'9	6'5	19'8	8'0	4'9	4'2	6'9
1'20 mg/min	4'5	4'4	6'6	4'3	6'6	6'8	19'9	8'3	5'3	4'6	7'1
1'20 mg/min	3'9	5'2	7'0	4'9	6'8	7'0	20'7	8'4	6'7	4'6	7'5
ATP + PERSANTIN (4 ml)											
0'25 mg/min	5'4	3'7	5'7	4'9	6'7	2'0	18'4	8'3	5'5	4'4	6'5
0'50 mg/min	4'2	5'0	5'3	4'9	6'7	2'0	18'4	8'3	5'1	4'3	6'4
0'60 mg/min	4'3	4'1	5'8	4'9	6'9	2'1	18'3	8'5	4'5	4'3	6'4
1'00 mg/min	5'3	4'4	6'7	5'0	6'9	2'1	18'5	8'1	4'4	4'6	6'4
1'20 mg/min	5'2	5'2	7'0	5'0	7'2	2'1	18'7	8'1	4'7	4'6	6'8

Blutstromvolumen in ml/100 ml Gewebe /min

Tabelle 1 a

A TP allein

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
0'25 mg/min	120%	70%	103%	97%	87%	58%	95%	197%	105%	89%	97%
0'50 mg/min	196%	97%	119%	93%	107%	92%	98%	227%	113%	113%	119%
0'60 mg/min	203%	99%	129%	95%	107%	165%	113%	244%	128%	138%	136%
1'00 mg/min	152%	107%	161%	92%	119%	196%	109%	255%	137%	137%	140%
1'20 mg/min	133%	130%	174%	114%	123%	192%	119%	257%	174%	135%	150%

A TP + PERSANTIN (4 ml)

0'25 mg/min	186%	99%	140%	113%	125%	55%	104%	242%	133%	128%	124%
0'50 mg/min	144%	121%	129%	112%	122%	55%	105%	258%	120%	127%	122%
0'60 mg/min	134%	105%	138%	115%	121%	58%	103%	254%	115%	121%	119%
1'00 mg/min	182%	115%	167%	116%	123%	58%	104%	248%	117%	130%	128%
1'20 mg/min	187%	130%	176%	115%	128%	58%	108%	246%	130%	135%	133%

0'25 mg/min	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
0'50 mg/min	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	9
0'60 mg/min	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	7
1'00 mg/min	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	5
1'20 mg/min	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	5
											4

Tabelle 1 b

S: mittlere Veränderung des Blutstromvolumens
(% des Leerwertes)

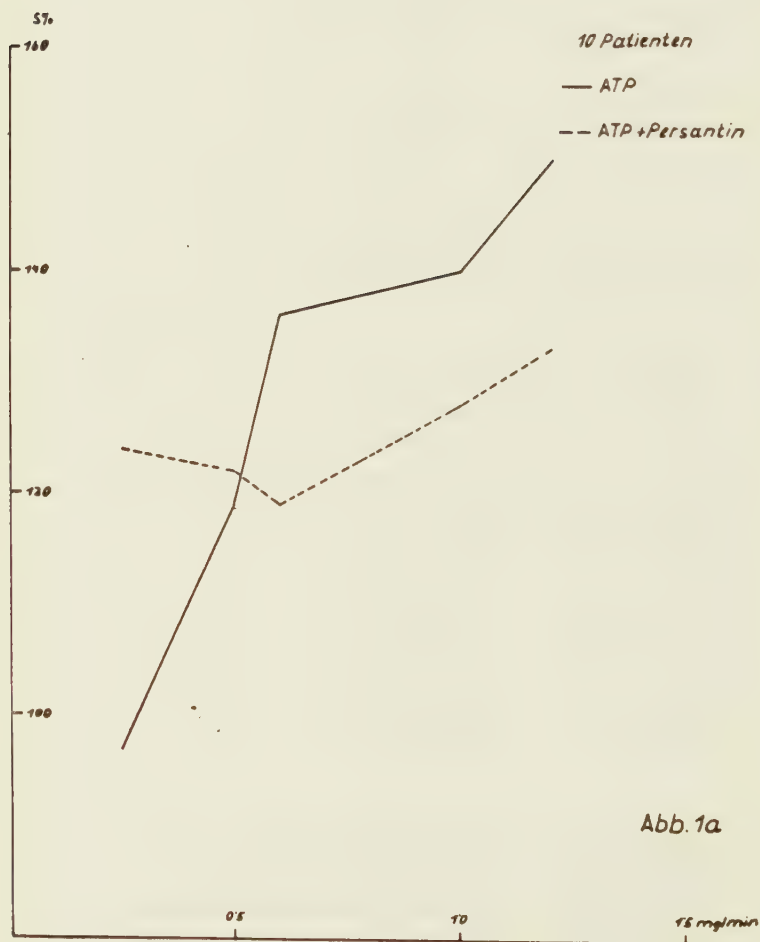


Abb. 1a

log D: Logarithmus der relativen Veränderung des Blutstromvolumens gegenüber dem Leerwert



Abb. 1b

Adenosindiphosphat (ADP)

Unter der intraarteriellen Infusion von ADP kam es in allen 9 Fällen zu einer Steigerung des Blutstromvolumens, die in 5 Fällen bei 0,25 mg/min, in 2 Fällen bei 0,5 mg/min und in je einem Fall bei 0,6 bzw. 1,0 mg/min begann und mit steigender Dosis zunahm.

Die Praemedikation von 4 ml Persantin intravenös hatte zur Folge, daß bereits die Dosis von 0,25 mg/min ADP bei 8 Versuchspersonen eine Blutstromvolumensteigerung bewirkte.

In 6 von 9 Fällen konnte dieser potenzierende Effekt von Persantin für sämtliche ADP-Dosen von 0,25 bis 1,2 mg/min gezeigt werden, in 2 Fällen kam es mit Erhöhung der ADP-Dosis zu einer Verminderung der blutstromsteigernden Wirkung von Persantin und in einem Fall war dieser Effekt erst bei Dosen von 1,0 bis 1,2 mg/min ADP festzustellen.

Aus der Reihe fallen die Meßwerte bei der Versuchsperson 1. bei der die Dosis von 0,25 mg/min ADP in der Kombination mit Persantin eine Wirkungssteigerung erfuhr, während bei den Dosen von 0,5 mg/min bis 1,0 mg/min ein negativer Effekt und bei der Dosis von 1,2 mg/min ADP eine maximale Wirkung festzustellen war.

Im Durchschnitt hat Persantin in allen verwendeten ADP-Dosen deren Wirkung verstärkt.

ADP allein									
Ausgangswert	1	2	3	4	5	6	7	8	9
									$\bar{x}$
0'25 mg/min	1'9	2'2	3'8	4'1	1'7	2'8	2'4	6'0	5'1
0'50 mg/min	2'4	1'8	3'7	5'2	2'8	3'2	3'3	5'9	8'8
0'60 mg/min	3'4	2'2	3'7	5'2	2'6	2'9	3'2	6'1	8'8
1'00 mg/min	3'8	5'6	3'8	5'6	2'5	3'1	3'5	6'3	9'0
1'20 mg/min	4'0	9'4	4'4	5'8	2'7	2'8	3'6	6'4	8'9
	6'8	20'2	5'7	6'2	3'5	4'2	3'9	7'3	9'4

ADP + Persantin (4 ml)									
0'25 mg/min	4'1	5'2	4'9	5'9	2'2	3'1	4'6	7'1	10'4
0'50 mg/min	3'2	6'6	4'4	5'6	1'9	2'8	4'4	7'1	10'3
0'60 mg/min	3'5	11'1	4'4	6'2	1'8	3'8	4'4	6'9	9'1
1'00 mg/min	2'9	24'5	4'9	6'8	18'1	4'0	4'6	7'1	9'0
1'20 mg/min	9'1	29'0	5'7	6'6	23'4	4'2	5'1	7'2	9'0

Blutstromvolumen in ml/100 ml Gewebe/min

Tabelle 2 a

ADP allein

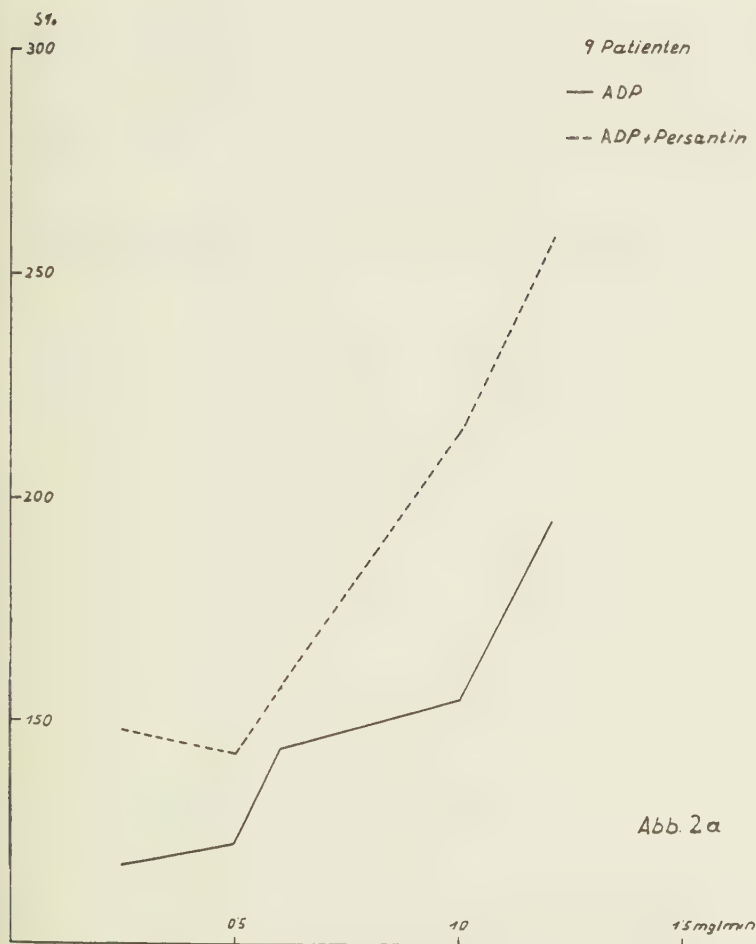
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	$\bar{x}$
0'25 mg/min	<u>127%</u>	82%	98%	<u>129%</u>	<u>170%</u>	90%	<u>155%</u>	98%	<u>168%</u>	118%
0'50 mg/min	<u>174%</u>	100%	98%	<u>127%</u>	<u>157%</u>	<u>102%</u>	<u>132%</u>	<u>101%</u>	<u>170%</u>	123%
0'60 mg/min	198%	<u>264%</u>	98%	136%	163%	111%	149%	108%	184%	144%
1'00 mg/min	215%	469%	<u>122%</u>	139%	164%	110%	149%	103%	172%	155%
1'20 mg/min	354%	860%	<u>154%</u>	154%	208%	144%	162%	125%	186%	195%

ADP + Persantin (4 ml)

0'25 mg/min	<u>228%</u>	<u>236%</u>	<u>112%</u>	<u>138%</u>	<u>129%</u>	<u>111%</u>	<u>180%</u>	<u>114%</u>	<u>206%</u>	148%
0'50 mg/min	163%	295%	116%	134%	109%	103%	183%	120%	200%	143%
0'60 mg/min	189%	503%	119%	149%	109%	137%	183%	117%	178%	158%
1'00 mg/min	157%	1270%	130%	159%	1270%	144%	190%	118%	175%	216%
1'20 mg/min	442%	1320%	154%	161%	1310%	145%	217%	117%	172%	259%
0'25 mg/min	+	+	+	+	-	+	+	+	+	8
0'50 mg/min	-	+	+	+	-	+	+	+	+	7
0'60 mg/min	-	+	+	+	-	+	+	+	-	6
1'00 mg/min	-	+	+	+	+	+	+	+	-	7
1'20 mg/min	+	+	-	+	+	+	+	-	-	6

Tabelle 2 b

S: mittlere Veränderung des Blutstromvolumens
(% des Leerwertes)



log D: Logarithmus der relativen Veränderung des Blutstromvolumens gegenüber dem Leerwert



Abb. 26

Adenosinmonophosphat (AMP)

In allen 10 Untersuchungsreihen konnte mit Dosen von 0,5 bis 1,2 mg/min ADP eine Steigerung des Blutstromvolumens provoziert werden, die in 7 Fällen bereits mit 0,5 mg/min eintrat, in 2 Fällen mit 1,0 mg/min und in einem Fall mit 1,2 mg/min.

Mit zunehmenden Dosen bis 2,4 mg/min AMP wurde bei allen Versuchspersonen eine zunehmende Steigerung der Durchblutung gemessen.

Die Kombination von AMP mit Persantin bewirkte, daß bei allen Probanden bereits bei 0,5 mg/min AMP Blutstromvolumensteigerungen zu erreichen waren. Nur bei zwei Versuchspersonen war bei höheren AMP-Dosen in Kombination mit Persantin ein geringeres Stromvolumen zu messen als unter AMP alleine.

Im Durchschnitt hat die intravenöse Gabe von Persantin den blutstromsteigernden Effekt von 0,5 bis 2,4 mg/min AMP meßbar gesteigert.

Ausgangswerte	AMP allein									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0'5 mg/min	3'0	2'4	4'8	4'5	3'5	5'1	6'8	5'1	5'7	5'7
1'0 mg/min	3'0	2'5	4'8	4'3	3'9	5'2	6'2	5'8	6'9	7'0
1'2 mg/min	3'3	2'5	4'9	4'7	4'1	5'6	6'3	6'3	7'5	8'6
2'0 mg/min	3'4	2'9	5'4	4'6	4'3	6'0	6'8	6'3	10'8	9'4
2'4 mg/min	3'6	2'8	6'0	4'9	4'4	6'5	7'7	6'4	11'9	9'4
2'4 mg/min	3'8	4'8	6'2	5'0	4'3	7'1	9'3	6'7	13'0	12'2

AMP + Persantin (4 ml)

0'5 mg/min	4'0	4'6	5'8	4'7	4'2	6'0	7'9	6'8	7'9	8'2
1'0 mg/min	3'8	4'8	5'9	5'2	4'3	5'5	7'4	6'7	9'2	9'2
1'2 mg/min	4'0	4'8	5'8	5'5	4'9	6'2	7'4	6'5	12'2	10'9
2'0 mg/min	4'2	4'7	5'9	6'4	5'2	6'6	7'3	7'4	13'2	11'2
2'4 mg/min	5'9	8'2	6'2	7'0	6'1	7'1	7'3	7'4	13'5	14'5
										8'3

Blutstromvolumen in ml/100 ml Gewebe/min

Tabelle 3 a

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
0.5 mg/min	$\frac{10.3\%}{10.9\%}$	$\frac{10.0\%}{10.4\%}$	$\frac{10.4\%}{10.2\%}$	$\frac{9.6\%}{10.3\%}$	$\frac{11.6\%}{11.7\%}$	$\frac{10.1\%}{10.8\%}$	$\frac{9.1\%}{9.7\%}$	$\frac{11.6\%}{12.0\%}$	$\frac{12.5\%}{14.2\%}$	$\frac{10.5\%}{15.0\%}$	$\frac{10.5\%}{11.4\%}$
1.0 mg/min	$\frac{10.9\%}{11.2\%}$	$\frac{12.1\%}{11.7\%}$	$\frac{11.2\%}{12.5\%}$	$\frac{10.5\%}{10.7\%}$	$\frac{13.1\%}{12.7\%}$	$\frac{11.7\%}{12.7\%}$	$\frac{10.3\%}{11.9\%}$	$\frac{12.3\%}{12.7\%}$	$\frac{19.0\%}{20.9\%}$	$\frac{16.3\%}{17.9\%}$	$\frac{12.6\%}{13.3\%}$
1.2 mg/min	$\frac{12.2\%}{12.5\%}$	$\frac{20.0\%}{20.0\%}$	$\frac{12.5\%}{12.5\%}$	$\frac{10.9\%}{10.9\%}$	$\frac{11.7\%}{11.7\%}$	$\frac{13.9\%}{13.9\%}$	$\frac{12.9\%}{12.9\%}$	$\frac{13.7\%}{13.7\%}$	$\frac{23.4\%}{23.4\%}$	$\frac{21.3\%}{21.3\%}$	$\frac{14.6\%}{14.6\%}$

0' 5 mg/min	133%	187%	121%	103%	113%	118%	110%	135%	140%	143%	129%
1' 0 mg/min	127%	200%	125%	115%	126%	108%	109%	135%	157%	160%	133%
1' 2 mg/min	133%	200%	121%	117%	140%	121%	111%	124%	214%	192%	143%
2' 0 mg/min	145%	195%	122%	152%	147%	128%	111%	143%	232%	196%	154%
2' 4 mg/min	192%	339%	129%	146%	171%	128%	109%	141%	237%	253%	174%

	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+ -
0' 5 mg/min	+	+	+	+	-	+	+	+	9	1
1' 0 mg/min	+	+	+	+	+	=	+	+	10	0
1' 2 mg/min	+	+	+	+	+	+	+	+	10	0
2' 0 mg/min	+	+	=	+	+	+	+	+	9	1
2' 4 mg/min	+	+	+	+	+	-	+	+	8	2

21

S: mittlere Veränderung des Blutstromvolumens
(% des Leerwertes)



Abb. 3a

*log D: Logarithmus der relativen Veränderung des Blutstrom-
volumens gegenüber dem Leerwert*

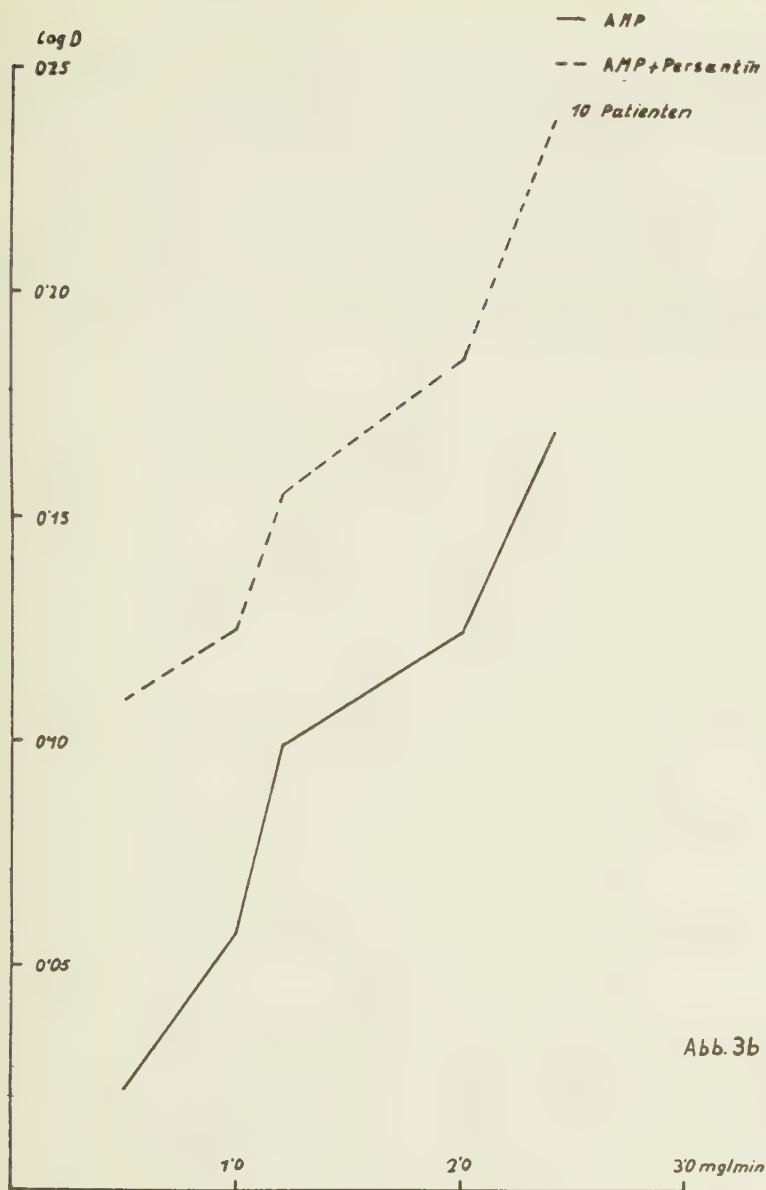


Abb. 3b

Adenosin

Bei allen 9 Probanden führte Adenosin bei Dosen von 0,5 bis 2,0 mg/min zu einer Steigerung des Blutstromvolumens. Diese wurde bei 6 Versuchspersonen bereits mit 0,5 mg/min, bei 2 Versuchspersonen mit 1,2 mg/min und bei einem Probanden erst mit 2,0 mg/min Adenosin erreicht.

Die Kombination von Adenosin mit Persantin steigerte in den niederen Dosen von 0,5 bis 1,0 mg/min im Mittel die Adenosin-Wirkung deutlich, bei den Dosen von 1,2 bis 2,0 mg/min noch gering und bei 2,4 mg/min Adenosin lagen die Blutstromwerte ohne die Vormedikation von Persantin höher als mit dieser.

ADENOSIN allein

Ausgangswert	1	2	3	4	5	6	7	8	9	$\bar{x}$
0.5 mg/min	4.1	2.5	5.9	3.7	3.0	6.0	10.4	7.6	5.7	5.4
1.0 mg/min	3.7	2.8	6.8	4.7	3.7	12.2	10.2	7.7	6.7	6.5
1.2 mg/min	3.7	2.4	6.9	5.6	3.6	12.2	10.1	7.5	7.1	6.6
2.0 mg/min	4.5	3.0	7.1	6.1	3.6	14.3	10.1	9.5	7.1	7.3
2.4 mg/min	4.3	3.6	7.3	6.6	3.5	15.7	11.4	9.8	9.4	8.0
	5.7	3.6	7.6	7.3	3.7	18.5	11.4	10.0	10.8	8.7

ADENOSIN + PERSANTIN (4 ml)

0.5 mg/min	3.6	2.4	7.6	5.5	4.8	16.2	11.4	9.0	8.3	7.6
1.0 mg/min	3.7	2.4	7.7	5.4	4.7	17.3	11.4	9.3	8.3	7.8
1.2 mg/min	4.6	2.8	7.6	6.0	4.7	17.8	11.4	9.5	8.3	8.1
2.0 mg/min	4.3	3.6	7.6	6.7	4.8	20.0	11.4	9.9	10.6	8.8
2.4 mg/min	5.7	3.1	7.8	5.4	5.0	21.2	11.5	9.8	10.8	8.9

Blutstromvolumen in ml/100 ml/Gewebe/min

Tabelle 4 a

ADENOSIN allein

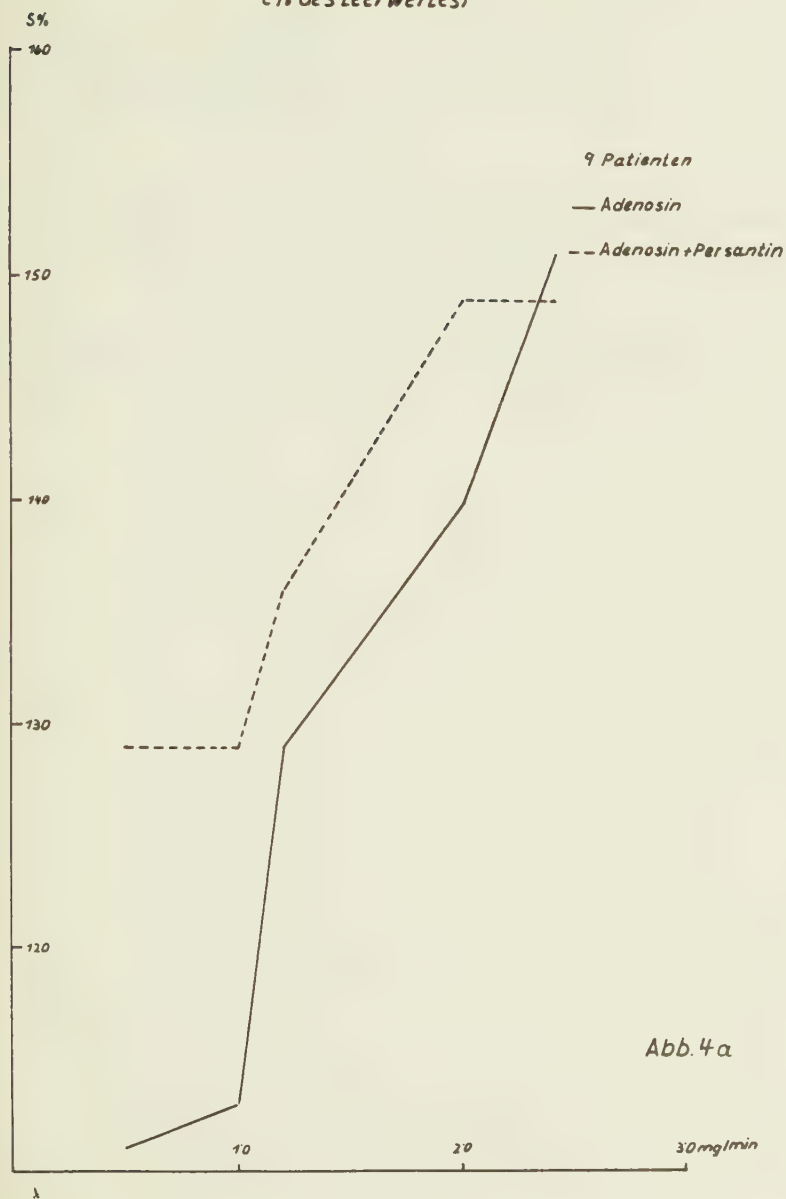
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	$\bar{x}$
0'5 mg/min	8.3%	11.8%	11.1%	12.2%	12.7%	19.3%	9.8%	10.6%	11.6%	11.1%
1'0 mg/min	8.8%	8.9%	11.7%	14.6%	11.8%	18.3%	9.7%	9.9%	12.5%	11.3%
1'2 mg/min	11.0%	12.5%	12.7%	16.1%	12.0%	24.9%	9.7%	12.8%	12.4%	12.9%
2'0 mg/min	10.5%	15.7%	12.7%	18.5%	11.5%	28.3%	11.0%	13.0%	16.5%	14.0%
2'4 mg/min	14.0%	15.2%	13.0%	20.2%	12.3%	33.3%	11.0%	13.3%	19.0%	15.1%

ADENOSIN + PERSANTIN (4 ml)

0'5 mg/min	8.7%	9.4%	12.7%	14.6%	16.0%	27.0%	10.9%	11.9%	14.5%	12.9%
1'0 mg/min	9.2%	9.4%	13.1%	12.5%	15.6%	29.7%	11.0%	12.2%	14.6%	12.9%
1'2 mg/min	11.1%	11.3%	12.5%	16.6%	15.6%	29.1%	10.9%	12.4%	14.5%	13.6%
2'0 mg/min	10.5%	16.3%	12.9%	17.6%	16.0%	34.4%	10.8%	13.0%	18.6%	14.9%
2'4 mg/min	14.5%	12.3%	13.3%	15.0%	16.5%	34.1%	10.9%	13.4%	18.8%	14.9%
0'5 mg/min	+	-	+	+	+	+	+	+	+	8
1'0 mg/min	+	+	+	-	+	+	+	+	+	1
1'2 mg/min	+	-	-	+	+	+	+	-	+	6
2'0 mg/min	-	+	+	-	+	+	-	-	+	5
2'4 mg/min	+	-	-	-	+	+	-	+	+	4

Tabelle 4b

*S: mittlere Veränderung des Blutstromvolumens
(% des Leerwertes)*



*Log D: Logarithmus der relativen Veränderung des
Blutstromvolumens gegenüber dem Leerwert*

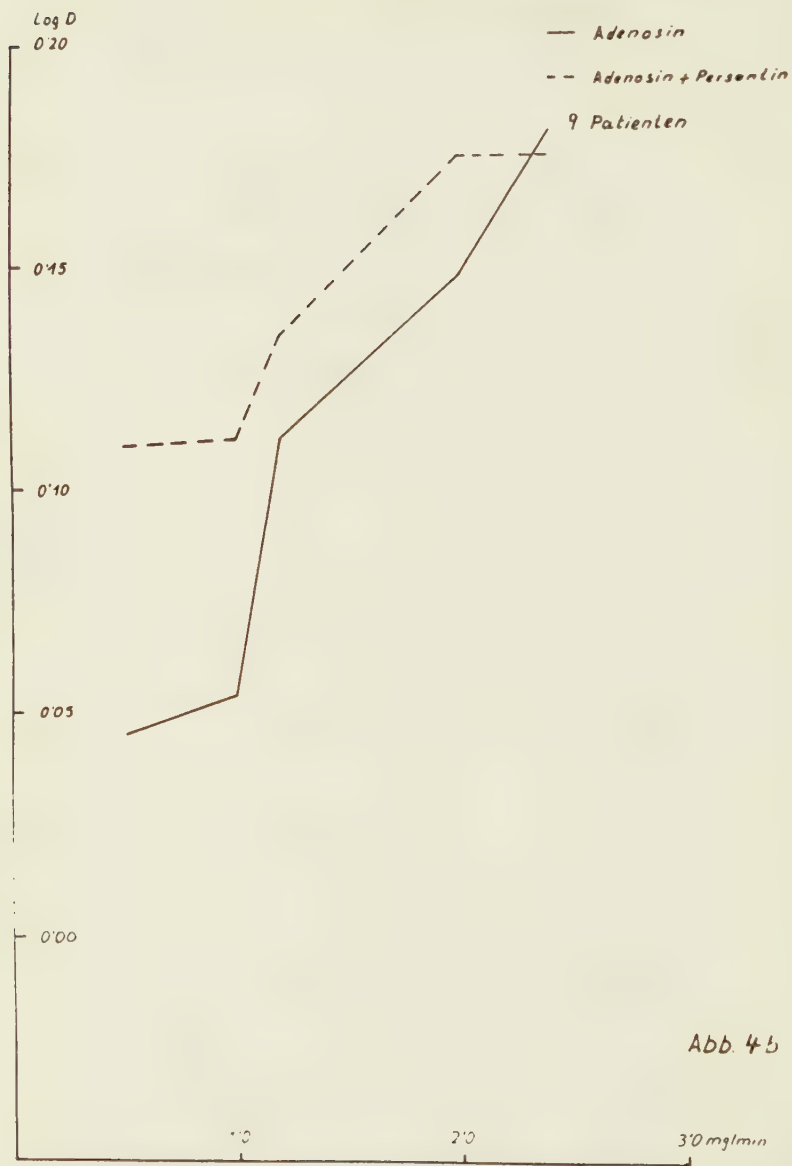


Abb. 45

Inosin

Inosin führte bei 10 Versuchspersonen neun Mal in Dosen von 0,5 bis 2,4 mg/min zu einer geringen Steigerung des Blutstromvolumens, die mit zunehmenden Dosen von 106% auf 122% des Ausgangswertes im Durchschnitt führte.

In Kombination mit Persantin konnte nur in zwei von 10 Fällen eine deutliche Steigerung der Inosinwirkung auf das Blutstromvolumen gemessen werden. In den übrigen Fällen ist praktisch kein Effekt nachzuweisen gewesen.

Im Durchschnitt wurde die ohnehin sehr geringe Wirkung des Inosins durch Persantin eher noch vermindert. Die Veränderungen sind allerdings so gering, daß sie durchaus im Fehlerbereich der Meßmethode gelegen sind.

INOSIN allein

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
Ausgangswert	3'8	3'3	2'7	2'9	4'8	13'0	25'0	5'5	5'4	3'6	7'0
0'5 mg/min	4'4	4'1	2'4	2'9	4'8	13'0	24'8	5'8	6'7	3'1	7'2
1'0 mg/min	4'9	4'2	2'5	2'8	4'8	13'0	24'4	5'8	6'8	3'1	7'2
1'2 mg/min	5'4	4'3	2'6	2'9	4'9	13'0	24'1	6'0	6'8	3'1	7'3
2'0 mg/min	5'5	4'4	3'3	2'8	5'1	13'0	24'2	6'3	6'7	3'1	7'4
2'4 mg/min	5'3	4'6	4'7	2'8	5'6	12'9	25'7	6'5	6'8	5'4	8'0

INOSIN + PERSANTIN (4 ml)

0'5 mg/min	5'7	4'9	2'2	2'8	4'9	12'8	24'9	5'9	6'8	3'2	7'4
1'0 mg/min	5'4	4'6	2'3	2'9	4'8	12'8	21'7	6'0	6'8	3'2	7'1
1'2 mg/min	5'3	4'5	2'7	2'8	4'8	12'8	23'1	5'5	6'9	3'2	7'2
2'0 mg/min	5'3	5'0	2'9	2'9	4'9	12'8	24'8	5'1	8'0	3'1	7'5
2'4 mg/min	5'4	5'4	3'1	2'9	4'4	12'9	25'0	5'0	8'8	3'3	7'6

Blutstromvolumen in ml/100 ml Gewebe/min

Tabelle 5a

INOSIN allein

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
0.5 mg/min	113%	129%	92%	100%	99%	102%	99%	107%	132%	90%	106%
1.0 mg/min	126%	140%	92%	96%	100%	100%	92%	104%	125%	86%	105%
1.2 mg/min	147%	127%	92%	99%	97%	99%	98%	113%	127%	85%	107%
2.0 mg/min	142%	140%	120%	102%	107%	100%	97%	113%	108%	85%	110%
2.4 mg/min	136%	135%	170%	106%	118%	100%	100%	115%	127%	137%	122%

INOSIN + PERSANTIN (4 ml)

0.5 mg/min	153%	153%	84%	100%	99%	98%	99%	99%	120%	90%	107%
1.0 mg/min	139%	153%	84%	104%	100%	98%	91%	108%	125%	90%	107%
1.2 mg/min	137%	137%	100%	96%	99%	98%	89%	99%	130%	90%	106%
2.0 mg/min	139%	157%	107%	107%	105%	98%	96%	85%	153%	85%	113%
2.4 mg/min	139%	163%	121%	100%	92%	98%	105%	91%	159%	90%	113%

0.5 mg/min	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
1.0 mg/min	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	2
1.2 mg/min	-	+	-	-	+	-	-	-	+	+	5
2.0 mg/min	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	4
2.4 mg/min	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	4
											4

Tabelle 5 b

S: mittlere Veränderung des Blutstromvolumens
(% des Leerwertes)

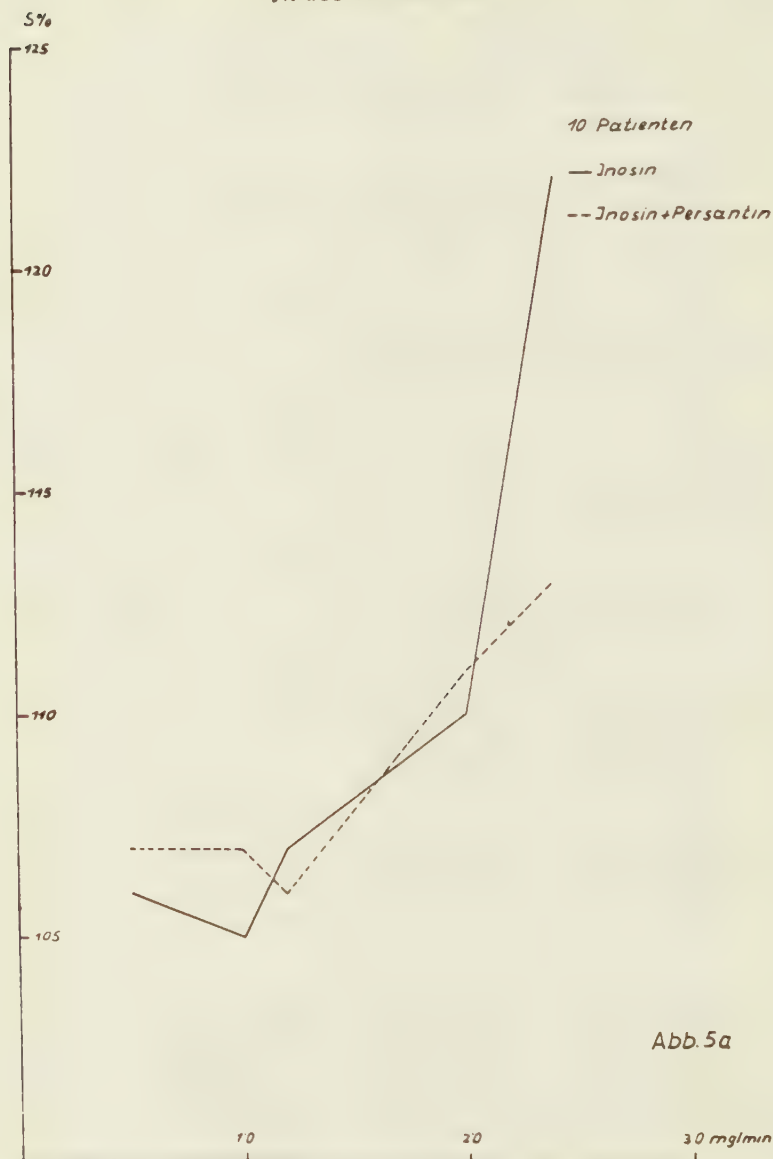


Abb. 5a

*Log D: Logarithmus der relativen Veränderung des Blut-
stromvolumens gegenüber dem Leerwert*



Abb. 5b

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Es stellt sich nunmehr die prinzipielle Frage jeder statistischen Auswertung, in welcher Weise die soeben deskriptiv diskutierten Mittelwertskurven für die individuelle Reaktion der Patienten auf die einzelnen Versuchsanordnungen charakteristisch sind.

Um hierüber einen gewissen Einblick zu gewinnen, wurde in den vorstehenden Tabellen 1b bis 5b für jeden Patienten derjenige Wert durch Unterstreichungen gekennzeichnet, bei dem erstmalig eine Erhöhung des Blutstromvolumens gegenüber dem Ausgangswert (formal) beobachtet werden konnte. ("formal" bedeutet, daß es sich hier um den rein rechnerischen Wert ohne Berücksichtigung einer Zufallsstreuung handelt).

Mit Ausnahme von Inosin, treten nach Praemedikation mit Persantin diese Unterstreichungen vorwiegend in der ersten Zeile auf, d.h., daß bereits in der niedrigsten applizierten Dosis eine Steigerung des Blutstromvolumens beobachtet werden konnte. Ohne Praemedikation durch Persantin streut die Lokalisation der Unterstreichungen wesentlicher. Dies entspricht dem Effekt, der sich auch in den Mittelwertskurven manifestiert, daß nämlich in den niedrigeren Dosierungen die Praemedikation durch Persantin zu einer stärkeren Erhöhung des Blutstromvolumens führt als ohne Praemedikation. Bei Inosin ist dieser Effekt nicht merkbar, was ebenfalls dem Verhalten der Mittelwertskurven entspricht.

Die Tabellen 1b bis 5b machen andererseits deutlich, wie unterschiedlich das individuelle Verhalten der Patienten sowohl vor als auch nach Praemedikation mit Persantin war. Um die individuelle Reaktion auf die Praemedikation mit Persantin näher zu charakterisieren, wurde in den Tabellen 1b bis 5b für jeden Patienten und jede Dosierung angegeben, ob unter der betreffenden Dosierung nach Praemedikation eine Steigerung ("+") oder eine Verminderung ("-") gegenüber den Werten ohne Praemedikation eingetreten ist. Die Verteilung dieser Vorzeichen bringt die starke Heterogenität in der individuellen Reaktion der Patienten auf die Versuchsanordnung deutlich zum Ausdruck. Die Zusammenfassung der Häufigkeiten der Steigerungen bzw. Verminderungen des Blutstromvolumens in den jeweiligen Dosierungen nach Praemedikation von Persantin zeigt ebenfalls deutlich, daß die Steigerung am einheitlichsten in den niedrigen Dosierungen aufgetreten ist, während in den höheren Dosierungen kein einheitlicher Effekt mehr vorhanden ist. Für Inosin lassen sich allerdings überhaupt keinerlei systematische Effekte, weder in den niedrigen noch in den höheren Dosierungen erkennen.

Formale statistische Auswertung

Die soeben in der beschreibenden Statistik diskutierte starke Heterogenität im Verhalten der Patienten ließ es von vornherein fraglich erscheinen, ob eine formale statistische Auswertung der Ergebnisse sinnvoll ist. Unter "sinnvoll" ist dabei zu verstehen, daß die statistische Auswertung primär die prinzipiellen Effekte von den zufälligen Effekten in den Reaktionen der Patienten auf die verschiedenen Versuchsanordnungen zu trennen hat. Es wurde versucht, eine solche Analyse mit Hilfe von mehrfachen Varianz-Analysen durchzuführen. Diese Varianz-Analysen liegen als Tabellen 1c bis 5c im Sinne einer Dokumentation vor.

Wesentlich in diesen Varianz-Analysen sind die Varianz-Komponenten "Patienten x Dosierungen" und "Patienten x Verfahren", mit denen die Gleichartigkeit in der Reaktion der Patienten auf die verschiedenen Dosierungen bzw. auf die beiden Versuchsanordnungen ohne und mit Praemedikation durch Persantin geprüft wird. In allen Versuchsanordnungen sind diese beiden Varianzkomponenten wesentlich größer als es dem theoretischen Stichprobenfehler im Rahmen des verwendeten mathematisch-statistischen Modells entspricht. Hieraus folgt, daß sich im Rahmen der statistischen Analyse kein prinzipieller Effekt im Verhalten der Patienten gegenüber einem zufälligen Effekt abgrenzen läßt. Die Heterogenität im individuellen Verhalten der Patienten macht eine sinnvolle statistische Interpretation der vorliegenden Untersuchungen unmöglich. Es wird daher auch von einer weiteren Diskussion und Interpretation der Varianz-Analysen abgesehen, weshalb die zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse nur in rein beschreibender Weise und mit diesem ausdrücklichen Vorbehalt vorgenommen werden kann.

Varianz-Analyse

A T P

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p	F _{emp} (W)	p(W)
Zwischen Patienten	9	4'2608.3635	0'4734.2626	100'00	0'1%	47'54	0'1%
Zwischen Dosierungen	4	0'4312.3594	0'1078.0898	34'80	0'1%	10'83	0'1%
Zwischen Verfahren	1	0'0035.4183	0'0035.4183	1'14	-	-	-
Patienten x Dosierungen	36	0'3387.1268	0'0094.0869	3'04	0'1%	-	-
Patienten x Verfahren	9	1'0182.6217	0'1131.4024	36'52	0'1%	11'36	0'1%
Dosierungen x Verfahren	4	0'2857.9303	0'0714.4826	23'06	0'1%	7'18	0'1%
Rest-Wechselwirkung	36	0'3584.7549	0'0099.5765	3'21	0'1%	-	-
Innerhalb Patienten	200	0'6195.7817	0'0030.9789				
Gesamt-Varianz	299	7'3164.3566	0'0244.6968				

Tabelle 1 c

Varianz-Analyse

ADP

	n	SAQ	MAQ	Femp	p	Femp(w)	p (w)
Zwischen Patienten	8	6'7683,8126	0'8460,4765	100'00	0'1%	3'65	1'0%
Zwischen Dosierungen	4	2'6286,6156	0'6571,6539	100'00	0'1%	2'83	5'0%
Zwischen Verfahren	1	0'7519,9889	0'7519,9889	100'00	0'1%	3'24	-
Patienten x Dosierungen	32	3'9998,9314	0'1249,9666	44'35	0'1%	0'54	-
Patienten x Verfahren	8	0'8120,5429	0'1015,0678	36'01	0'1%	0'44	-
Verfahren x Dosierungen	4	5'3724,3235	1'3431,0808	100'00	0'1%	5'79	1'0%
Rest-Wechselwirkung	32	7'4198,5574	0'2318,7049	82'26	0'1%	-	-
Innerhalb Patienten	180	0'5073,5384	0'0028,1863	-	-	-	-
Gesamt-Varianz	269	13'4209,1959	0'0498,9198	-	-	-	-

Tabelle 2c

Varianz-Analyse

AMP

	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p	F _{emp} (w)	p (w)
Zwischen Patienten	9	1'7195,3837	0'1910,5981	100'00	0'1%	68'50	0'1%
Zwischen Dosierungen	4	0'7038,4567	0'1759,6141	100'00	0'1%	63'08	0'1%
Zwischen Verfahren	1	0'3554,2092	0'3554,2092	100'00	0'1%	100'00	0'1%
Patienten x Dosierungen	36	0'3853,6723	0'0107,0464	6'64	0'1%	3'84	0'1%
Patienten x Verfahren	9	0'3173,0373	0'0352,5597	21'88	0'1%	12'64	0'1%
Dosierungen x Verfahren	4	0'0078,8056	0'0019,7014	1'22	-	0'71	-
Rest-Wechselwirkung	36	0'1004,1749	0'0027,8937	1'73	1'0%	-	-
Innerhalb Patienten	200	0'3220,3200	0'0016,1116	-	-	0'58	-
Gesamt-Varianz	299	3'9118,0597	0'0130,8296				

Tabelle 3c

Varianz-Analyse

Adenosin

	n	SAQ	MAQ	Femp	p	Femp(w)	p(w)
Zwischen Patienten	8	3'8405,5648	0'4800,6956	100'00	0'1%	100'00	0'1%
Zwischen Dosierungen	4	0'4976,5755	0'1244,1438	43'46	0'1%	49'39	0'1%
Zwischen Verfahren	1	0'0760,6710	0'0760,6710	26'57	0'1%	30'20	0'1%
Patienten x Dosierungen	32	0'3091,0728	0'0096,5960	3'37	0'1%	3'83	0'1%
Patienten x Verfahren	8	0'1746,7328	0'0218,3416	7'63	0'1%	8'67	0'1%
Dosierungen x Verfahren	4	0'0411,2402	0'0102,8100	3'59	1'0%	4'08	5'0%
Rest-Wechselwirkung	32	0'0806,0321	0'0025,1885	0'88	-	-	-
Innerhalb Patienten	180	0'5152,8854	0'0028,6271	-	-	1'14	-
Gesamt-Varianz	269	5'5350,7746	0'0205,7649				

Tabelle 4c

Varianz-Analyse

Inosln

	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p	F _{emp(w)}	p(w)
Zwischen Patienten	9	1'2785,5526	0'1420,6170	66'78	0'1%	33'51	0'1%
Zwischen Dosierungen	4	0'0882,9951	0'0220,7488	10'38	0'1%	5'21	1'0%
Zwischen Verfahren	1	0'0014,4102	0'0014,4102	0'68	-	0'34	-
Patienten x Dosierungen	36	0'2123,3443	0'0058,9817	2'77	0'1%	1'39	-
Patienten x Verfahren	9	0'0976,6919	0'0108,5213	5'10	0'1%	2'56	5'0%
Dosierungen x Verfahren	4	0'0174,8610	0'0043,7153	2'05	-	1'03	-
Rest-Wechselwirkung	36	0'1526,1231	0'0042,3923	1'99	1'0%	-	-
Innerhalb Patienten	200	0'4254,7480	0'0021,2737	-	-	0'50	-
Gesamt-Varianz	299	2'2738,7262	0'0076,0493				

Tabelle 5c

Deskriptive Auswertung

Den Kurven kann rein beschreibend entnommen werden, daß in allen Prüfungsanordnungen im Mittel in den beiden niedrigsten verwendeten Dosierungen die Praemedikation mit Persantin zu einer Erhöhung des Blutstromvolumens gegenüber den entsprechenden Mittelwerten ohne Praemedikation führt. In den höheren Dosierungen wird der Effekt der Praemedikation mit Persantin von der Art der verwendeten Substanz abhängig:

Bei ADP und AMP liegt im Mittel das Blutstromvolumen nach Praemedikation mit Persantin im gesamten Dosisbereich über dem mittleren Blutstromvolumen ohne Praemedikation von Persantin. Für Adenosin gilt dies mit Ausnahme der höchsten applizierten Dosierung (2,4 mg/min), während bei ATP in allen Dosierungen über 0,5 mg/min das mittlere Blutstromvolumen nach Praemedikation durch Persantin unter demjenigen liegt, das ohne Praemedikation beobachtet wurde. Bei Inosin ist das Verhalten uneinheitlich. Bis zu einer Dosierung von 1,0 mg/min ist das Blutstromvolumen nach Praemedikation mit Persantin höher, anschließend ist es bis zu einer Dosierung von 2,0 mg/min für beide Versuchsanordnungen gleich und in der höchsten Dosierung von 2,4 mg/min ist es bei alleiniger Gabe von Inosin wesentlich höher als nach Praemedikation von Persantin.

Mit dem beschriebenen Vorbehalt kann den Ergebnissen dieser Arbeit entnommen werden, daß Persantin den Effekt intraarterieller Gaben von ATP, ADP, AMP und Adenosin steigert, während dies auf die Inosinwirkung anscheinend keinen Einfluß hat.

Dies könnte damit erklärt werden, daß Persantin den Abbau der Adenylverbindungen ATP, ADP, AMP und Adenosin auf einer noch vasodilatierend wirkenden Stufe bremst und so gerade in niedrigen Dosierungen dieser Substanzen effektiv wird.

Die Verminderung der blutstromsteigernden Wirkung höherer Dosen, vor allem von ATP, könnte dadurch bedingt sein, daß durch die Abbauphemmung mehr wirksame Substanz venös rückströmend in den allgemeinen Kreislauf gelangt und dort zu einer allgemeinen Vasodilatation mit dem eingangs beschriebenen Effekt des Borrowing-Lending-Phänomens führt.

ZUSAMMENFASSUNG

In 50 Versuchsreihen wurde der Effekt intraarterieller Infusionen von ATP, ADP, AMP, Adenosin und Inosin in steigenden Dosen von 0,25 bis 2,4 mg/min auf das Blutstromvolumen in der Wade bei Patienten mit obliterierender Angiopathie der betroffenen Extremität untersucht und geprüft, ob dieser Effekt durch Praemedikation von Persantin zu verändern ist. Es ergab sich dabei, daß Persantin im Durchschnitt den blutstromsteigernden Effekt dieser Adenylverbindungen potenziert, was vor allem die niedrigeren Dosen dieser Substanzen betrifft.

Bei höheren Dosen von ATP bewirkte Persantin eine Verminderung des blutstromsteigernden Effektes.

Inosin zeigte höchstens eine geringe blutstromsteigernde Wirkung, die durch Persantin nicht beeinflußt wurde.

Für die positive Einwirkung von Persantin auf den vasodilatierenden Effekt von ATP, ADP, AMP und Adenosin wird eine Abbauphemmung dieser Stoffe diskutiert. Die Umkehr der Wirkung des Persantins in Kombination mit höheren ATP-Dosen wird mit gesteigerter Allgemein-Wirksamkeit des in seinem Abbau durch Persantin gehemmten ATP erklärt.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) MITTELMEIER, H., Die obliterierenden Gefäßerkrank., 3, 1959
- 2) HESS, H., Die obliterierenden Gefäßerkrank., 236, 1959
- 3) HESS, H., Die obliterierenden Gefäßerkrank., 244, 1959
- 4) HESS, H., Die obliterierenden Gefäßerkrank., 246, 1959
- 5) HESS, H., Die obliterierenden Gefäßerkrank., 262, 1959
- 6) HESS, H., Die obliterierenden Gefäßerkrank., 195, 1959
- 7) PENDL, F., Über den Stoffwechsel des Herzens und damit zusammenhängende Fragen, Dtsche. Med. Wschr., 1115, 1951
- 8) WOLFF, M.M., u. Berne, R.M., Coronary vasodilatator properties of purine and pyrimidin derivatives. - Circulations Res. IV, 3, 343, 1956
- 9) BRETSCHNEIDER, H.J., Verhandl. d. Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 598, 1963
- 10) BRETSCHNEIDER et al. 1959, BRETSCHNEIDER 1962, GERLACH und DEUTICKE 1963, BERNE 1961, 1963 in Verh. d. Dtsch. Ges. für Innere Medizin, 593
- 11) GERLACH und DEUTICKE, Arzneimittelforschung, 13, 48, 1963
- 12) GERLACH, DREISBACH, DEUTICKE, Naturwissensch., 49, 87, 1962
- 13) LIEBRICH, K., i. Dr. K. Thomae GmbH., Eigene Mitteilungen

LEBENS LAUF

Ich wurde als einziges Kind der Eheleute Friedrich und Anna Kleine am 7.12.1933 in Mülheim (Ruhr) geboren. Von meinem 6. bis 10. Lebensjahr besuchte ich dort und zu einem Teil in der Tschechoslowakei, in die ich wegen des Krieges verschickt worden war, die Volksschule. Danach besuchte ich für 6 Jahre das Humanistische Gymnasium in Mülheim (Ruhr), das ich mit der sog. Mittleren Reife verließ um eine dreijährige kaufmännische Lehre in einem Zeitungs- und Druckereunternehmen zu absolvieren. Während meiner Tätigkeit als kaufmännischer Angestellter war ich 2 Jahre lang Schüler des Abendgymnasiums in Duisburg, auf dem ich auch mein Abitur ablegte.

Nach einem zweisemestrigen Jurastudium in Köln entschloß ich mich, Medizin zu studieren. Hierzu besuchte ich die Universitäten in Köln, Marburg, Tübingen und München. Am 26.1.1967 habe ich in München mein Staatsexamen abgelegt und bin augenblicklich als Medizinalassistent in der Medizinischen Poliklinik in München beschäftigt.

